

0-775340

*На правах рукописи*

**ЖУКОВА**  
Наталья Анатольевна

**Новые методы синтеза тиазоло[3,4-*a*]хиноксалинов и  
родственных им гетероциклических систем**

**02.00.03 – Органическая химия**

**АВТОРЕФЕРАТ**  
**диссертации на соискание ученой степени**  
**кандидата химических наук**

**Казань – 2009**

Работа выполнена в лаборатории Химии гетероциклических соединений Учреждения Российской академии наук Института органической и физической химии им. А.Е. Арбузова Казанского научного центра РАН.

**Научный руководитель:** доктор химических наук, профессор  
**Мамедов Вахид Абдулла-оглы**

**Официальные оппоненты:** доктор химических наук,  
член-корреспондент РАН, профессор  
**Антипин Игорь Сергеевич**

научная библиотека КГУ



0000525711

**Ведущая организация:** Московский государственный университет  
им. М.В. Ломоносова (Химический факультет)

Защита диссертации состоится 25 марта 2009 года в 14 часов 30 минут на заседании диссертационного совета Д 022.005.01. при Учреждении Российской академии наук Института органической и физической химии им. А.Е. Арбузова Казанского научного центра РАН по адресу: 420088, г. Казань, ул. Арбузова, 8, конференц-зал.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке Учреждения Российской академии наук Института органической и физической химии им. А.Е. Арбузова Казанского научного центра РАН.

Отзывы на автореферат просим присылать по адресу: 420088, г. Казань, ул. Арбузова, 8, ИОФХ им. А.Е. Арбузова КазНЦ РАН.

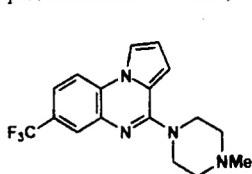
Автореферат разослан **“21”** февраля 2009 года

Ученый секретарь  
диссертационного совета,  
кандидат химических наук

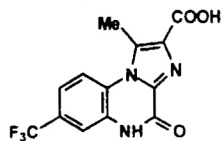
Муратова Р.Г.

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТА

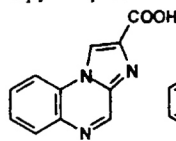
**Актуальность работы.** Соединения диазинового ряда являются одной из важнейших групп гетероциклов, обладающих биологической активностью. Среди них большое значение имеют такие гетероциклы, как фолиевая кислота, рибофлавин, тетрагидробиоптерин и ксантоптерин, играющие важную роль во многих процессах жизнедеятельности. Различные производные бензопиразинов, то есть хиноксалинов, обладают широким спектром биологической и фармакологической активности, включая антибактериальную, противоопухолевую и противовирусную, в том числе в отношении вируса иммунодефицита человека. Интерес к хиноксалинам сохраняется высоким и в последние годы. Это связано главным образом с тем, что хиноксалиновая система и ее азоло- и азиоаннелированные производные являются фрагментами многих биологически важных соединений и медицинских препаратов. Мощный толчок в развитие методов синтеза и химии хиноксалинов дало открытие налидиксовой кислоты – высокоэффективного антибактериального синтетического препарата, являющегося производным изомера хиноксалина – пиридо[2,3-*b*]пиридина. Ниже приведены формулы ряда лекарственных препаратов, полученных с применением подхода “гибридные структуры” (“Structure Hybridization”) после открытия налидиксовой кислоты. Как показано, все они, за исключением первого, являются азолахиноксалинами, содержащими имидазольные и триазольные пятичленные циклы, но среди них нет ни одного представителя тиазоло-, селеназолахиноксалинов и других родственных им гетероциклов.



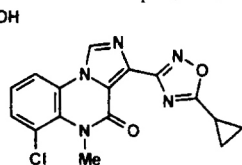
CGS, 12066B  
агонист серотонина-1В



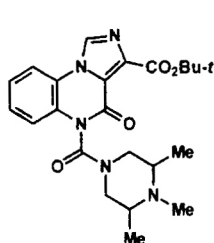
LU 73068  
антиконвульсант,  
антагонист глицина/NMDA



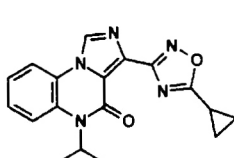
Dazoquinast  
антиаллергент



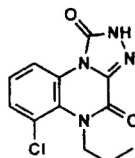
U-80447  
антидепрессант,  
анксиолитик



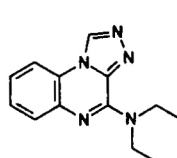
U 97775  
анксиолитик, лиганд GABA<sub>A</sub>



Panadipion, U-78875  
анксиолитик,  
агонист бензодиазеина



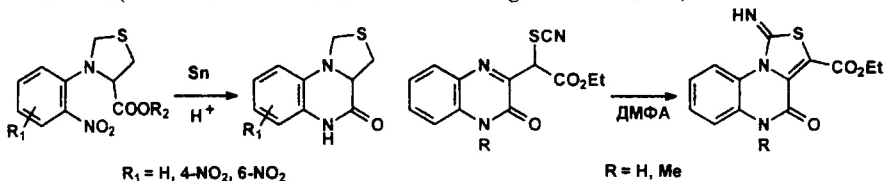
REV 3164, RHC 3164  
антиаллергент,  
антиконвульсант



CP-41475  
антидепрессант,  
стимулятор CNS

В первую очередь, по-видимому, это связано с недоступностью этих соединений, а именно, отсутствием простых и эффективных методов их синтеза. В то же время анализ литературных данных показывает, что известно не менее 20 различных методов синтеза пирроло[1,2-*a*]-, 8 – имидазо[*a*]- и 11 – триазоло[*a*]хиноксалинов; каждой из этих систем посвящено более ста публикаций. Что касается тиазоло[3,4-*a*]хиноксалинов, до наших

исследований в этой области существовало лишь два способа получения этих соединений, и им было посвящено всего три работы. Первый – это внутримолекулярная циклизация N-(2-аминофенил)тиазолин-4-карбоновой кислоты, образующейся *in-situ* в условиях восстановления соответствующего нитро-производного (Е.А. Adegoke, В. Alo, *J. Het. Chem.*, 1983, **20**, 1513), второй – внутримолекулярное замыкание α-тиоцианопроизводных хиноксалина (М. Benchidmi et al., *Bull. Soc. Chim. Belg.*, 1993, **102**, 679).



Однако эти методы не нашли широкого применения из-за малой доступности исходных соединений. В связи с этим поиск новых простых методов синтеза тиазоло[3,4-а]-хиноксалинов и родственных им гетероциклов является актуальной задачей.

**Цель работы.** Разработка простых и эффективных, базирующихся на доступных соединениях, методов синтеза тиазоло[3,4-а]хиноксалинов и родственных им гетероциклических систем.

**Научная новизна работы.** Разработан метод синтеза тиазоло[3,4-а]хиноксалинов, базирующийся на касадном аннелировании иминотиазолопиразиновой системы к бензольной взаимодействием 4-гидрокситиазолидинов с 1,2-диаминобензолами. Показано, что в зависимости от используемых в реакции 4-гидрокситиазолидинов и 1,2-диаминобензолов образуются либо один 7,8-дизамещенный тиазоло[3,4-а]хиноксалин, либо два региоизомерных тиазоло[3,4-а]хиноксалина, различающихся заместителями в положениях 7 и 8, либо смесь двух пар региоизомерных тиазоло[3,4-а]хиноксалинов, различающихся заместителями как в положениях 7 и 8 (в бензольном кольце хиноксалиновой системы), так и в положении 1 (иминном фрагменте). Обнаружено, что реакции 4-гидрокси-2-[пирид(пикол)-2-ил]иминотиазолидинов с 1,2-диаминобензолами идут с образованием только одного из двух возможных тиазоло[3,4-а]хиноксалинов – с пиридил(пиколил)иминным заместителем в положении 1. В случае реакции 4-гидрокси-2-(пирид-2-ил)иминотиазолидина с незамещенным 1,2-диаминобензолом был выделен и охарактеризован интермедиат -- ковалентный гидрат конечного продукта – тиазоло[3,4-а]хиноксалина, что позволило уточнить предполагаемые пути реакции 4-гидрокситиазолидинов с 1,2-диаминобензолами. Получены первые представители новых гетероциклических систем – селеназоло[3,4-а]хиноксалины и азааналоги тиазоло[3,4-а]хиноксалинов (1-тиазол-2-илимино-3-фенилтиазоло[3,4-а]пиридо[2,3-е]пиазирин-4(5H)-он, 1-фенилимино-3-фенилтиазоло[3,4-а]пиридо[2,3-е]пиазирин-4(5H)-он, 1-фенилимино-3-фенил-тиазоло[3,4-а]пиридо[4,3-е]пиазирин-4(5H)-он) реакцией 4-гидроксиселеназолидинов с 1,2-диаминобензолами и 4-гидрокситиазолидинов с 2,3- и 3,4-диаминопиридинами соответственно.

Синтезировано и охарактеризовано 63 новых соединения: фенил-, дифторфенил-, фенилэтил-, этил-, *n*-гексил- и *n*-гептилгалогенпируваты, 4-гидрокситиазолидины, тиазоло[3,4-а]хиноксалины, азааналоги тиазоло[3,4-а]хиноксалинов, 4-гидроксиселеназолидины, селеназоло[3,4-а]хиноксалины.



**Практическая значимость работы** заключается в разработке новых, простых в реализации и базирующихся на доступных соединениях эффективных методов синтеза 4-гидрокси-4-алкокситиа(селена)золидинов и на их основе – тиазоло[3,4-*a*]хиноксалинов, тиазоло[3,4-*a*]пиридо[2,3-*e*]пиразинов, тиазоло[3,4-*a*]пиридо[3,4-*e*]пиразинов и селеназоло[3,4-*a*]хиноксалинов.

**Апробация работы.** Результаты исследований были представлены на итоговых конференциях Казанского научного центра РАН (Россия, Казань, 2005, 2006, 2007), Международном симпозиуме «Advanced Science in Organic Chemistry» (Crym. Sudac, 2006), IX научной школе-конференции по органической химии (Россия, Москва, 2006), XVIII Менделеевском съезде по общей и прикладной химии (Россия, Москва, 2007), 23<sup>rd</sup> European Colloquium on Heterocyclic Chemistry (Belgium, Antwerpen, 2008).

**Публикации.** По материалам диссертационной работы опубликовано 4 статьи, тезисы 4 докладов международных и российских конференций.

**Работа выполнена** в соответствии с научным направлением Президиума РАН 4.2 по госбюджетной теме "Поиск потенциальных высокоэффективных физиологически активных соединений, в том числе лекарственных препаратов, среди новых классов циклических и каркасных соединений, а также биополимеров, изучение их биологической активности, расширение областей применения, связь структуры и активности" (№ гос. рег. 0120.0503488) при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (гранты № 03-03-32865-а, 07-03-00613-а), государственного контракта федеральной целевой программы "Исследование и разработки по приоритетным направлениям развития научно-технического комплекса России на 2007-2012 годы" (№ 02.512.11.2237).

**Объем и структура работы.** Работа оформлена на 160 страницах, содержит 5 таблиц, 58 рисунков и библиографию, включающую 179 наименований.

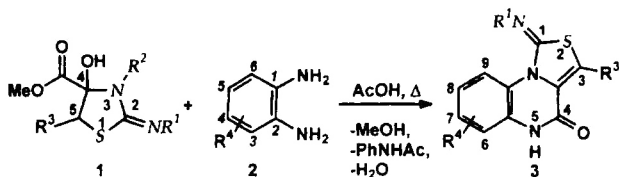
Диссертационная работа состоит из введения, пяти глав, выводов, списка цитируемой литературы и приложения. Первая глава включает в себя литературную справку по известным методам синтеза тиазоло[3,4-*a*]хиноксалинов. Вторая глава посвящена синтезу различно замещенных тиазоло[3,4-*a*]хиноксалинов, третья – синтезу 4-гидроксиселеназолидинов и селеназоло[3,4-*a*]хиноксалинов на их основе, четвертая – синтезу азааналогов тиазоло[3,4-*a*]хиноксалинов. Пятая глава – экспериментальная часть.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### 1. Синтез тиазоло[3,4-*a*]хиноксалинов

Первые представители 4-гидрокси-4-алкокситиазолидиновых производных были получены более ста лет назад, однако их превращения до настоящего времени ограничивались в основном реакциями дегидратации, ведущими к соответствующим тиазолинам.

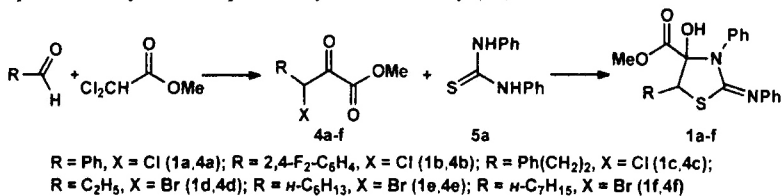
При исследовании свойств, казалось бы, не очень перспективного в синтетическом плане 4-гидрокси-4-метоксикарбонил-3,5-дифенил-2-фенилимино-3-тиазазолидина **1a** ( $R^1 = R^2 = R^3 = \text{Ph}$ ) в лаборатории "Химии гетероциклических соединений" было обнаружено, что он, взаимодействуя в кипящей уксусной кислоте с незамещенным 1,2-диаминобензолом **2a** ( $R^4 = \text{H}$ ), неожиданно в течение одной минуты с количественным выходом превращается в 1-фенилимино-3-фенилтиаоло[3,4-*a*]хиноксалин-4(5*H*)-он **3a** ( $R^1 = R^3 = \text{Ph}$ ,  $R^4 = \text{H}$ ).



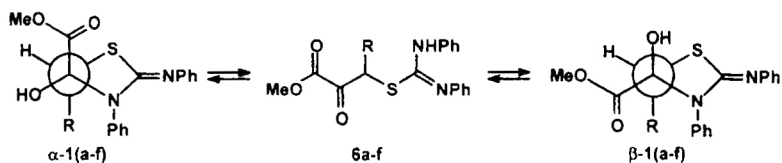
Как видно из вышеприведенной схемы получения тиазолохиноксалиновой системы, 4-гидрокситиазолидиновые производные **1**, поставляя пятиатомный фрагмент, почти полностью расходуются для ее построения. Следует обратить внимание, что варьирование заместителей в 4-гидроксипроизводных тиазолидина **1** в изотиоуредном фрагменте (при атомах азота в положении 2 и 3) и при C(5) дает возможность в зависимости от поставленной цели получать тиазоло[3,4-*a*]хиноксалины **3** с разнообразными заместителями в положении 1 (иминном фрагменте) и 3 соответственно. В свою очередь, 5-замещенные 4-гидрокситиазолидины **1** (R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = Ph, R<sup>3</sup> = Ar, Alk) легко могут быть получены взаимодействием эфиров 3-галоген-3-арил(алкил)-2-оксокарбоновых кислот с N,N'-дифенилтиомочевинной, а 4-гидрокситиазолидины **1** с различными заместителями в изотиоуреидном фрагменте (R<sup>1</sup> = Ar, R<sup>2</sup> = R<sup>3</sup> = Ph) – реакцией метилового эфира фенилхлорпировиноградной кислоты с несимметрично N,N'-дизамещенными тиомочевинами. Необходимо также отметить, что использование в реакциях с 4-гидрокситиазолидинами **1** вместо 1,2-диаминобензола **2a** (R<sup>4</sup> = H) его 4-и/или 5-замещенных производных (R<sup>4</sup> ≠ H) откроет путь к синтезу 7- и 8-замещенных тиазоло[3,4-*a*]хиноксалинов **3** (R<sup>4</sup> ≠ H) с заданной структурой.

### 1.1. Синтез 3-замещенных тиазоло[3,4-*a*]хиноксалинов

С целью синтеза тиазоло[3,4-*a*]хиноксалинов с различными заместителями в положении 3 нами по реакции Дарзана с использованием ароматических и алифатических альдегидов были получены соответствующие галогенпируваты **4** и на их основе – 4-гидрокситиазолидины, имеющие в пятом положении как ароматические (**1a,b**), так и алифатические (**1d-f**) заместители, а также фенилэтильный заместитель, включающий в себя и ароматическую, и алифатическую компоненту (**1c**).



4-Гидрокситиазолидины **1a-f** в растворе существуют в виде двух диастереомеров α-**1(a-f)** и β-**1(a-f)**, равновесие между которыми осуществляется через открытоцепную изотиоуреидную структуру **6a-f**. Величины химических сдвигов метиновых и метоксильных протонов диастереомеров 4-гидрокситиазолидинов **1a-f** в растворе ДМСО-*d*<sub>6</sub>, а также соотношение последних приведены в таблице 1.



$R = \text{Ph (a); 2,4-F}_2\text{-C}_6\text{H}_4 \text{ (b); Ph(CH}_2\text{)}_2 \text{ (c); C}_2\text{H}_5 \text{ (d); n-C}_6\text{H}_{13} \text{ (e); n-C}_7\text{H}_{15} \text{ (f)}$

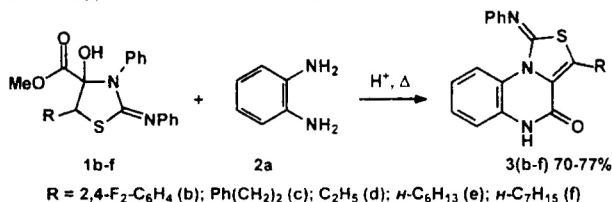
В ИК спектрах соединений **1a-f** отсутствуют полосы поглощения в области  $3400\text{ см}^{-1}$ , характерные для колебаний  $\nu_{\text{N-H}}$ , которые должны были бы быть в спектрах открытоцепных изотиоурейдных структур **6a-f**. В то же время в этих спектрах имеются полосы поглощения при  $3515$  (**1a**),  $3449$  (**1b**),  $3471$  (**1c**),  $3479$  (**1d**),  $3451$  (**1e**) и  $3467$  (**1f**)  $\text{см}^{-1}$ , которые можно отнести к колебаниям  $\nu_{\text{O-H}}$  связанных гидроксильных групп. Последнее свидетельствует в пользу того, что соединения **1a-f** в кристаллическом виде имеют циклическое строение.

**Таблица 1.** Изменение соотношения изомеров<sup>a</sup> 4-гидрокситиазолидинов **1a-f** в растворе ДМСО- $d_6$  при комнатной температуре в зависимости от времени

Объект	Изомер	$\delta_{\text{H}}$ , м.д. <sup>b</sup>		$I_{\text{отн}}$ (%)	
		OMe	SC <sub>2</sub> H(R)	5 мин	2 ч
$\alpha\text{-1a} + 6a + \beta\text{-1a}$	1	3.17	5.06	0	19
	2	3.61	5.47	100	81
$\alpha\text{-1b} + 6b + \beta\text{-1b}$	1	3.20	5.24	0	18
	2	3.62	5.62	100	82
$\alpha\text{-1c} + 6c + \beta\text{-1c}$	1	3.67	4.94	0	28
	2	3.94	4.33	100	72
$\alpha\text{-1d} + 6d + \beta\text{-1d}$	1	3.60	4.26	0	36
	2	3.84	3.97	100	64
$\alpha\text{-1e} + 6e + \beta\text{-1e}$	1	3.67	4.30	100	66
	2	3.87	4.18	0	34
$\alpha\text{-1f} + 6f + \beta\text{-1f}$	1	3.70	4.33	0	42
	2	3.90	4.19	100	58

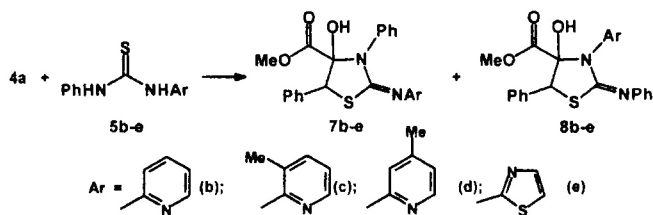
<sup>a</sup>Вычислено усреднением относительных интегральных интенсивностей метоксильных и метиновых протонов. <sup>b</sup>Химические сдвиги не изменяются в течение всего времени измерений.

Конденсация 4-гидрокситиазолидинов **1b-f** с незамещенным 1,2-диаминобензолом **2a** в стандартных условиях (кипящей уксусной кислоте) с высокими выходами дает ожидаемые тиазоло[3,4-*a*]хиноксалины **3b-f** с различными заместителями в положении 3. В спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  соединений **3b-f** наряду с другими сигналами имеются характерные для таких систем дублетные сигналы протона H(9) в области  $\sim 9.35\text{-}9.39$  м.д. с константой спин-спинового взаимодействия  $J = 8.1\text{-}8.4$  Гц.



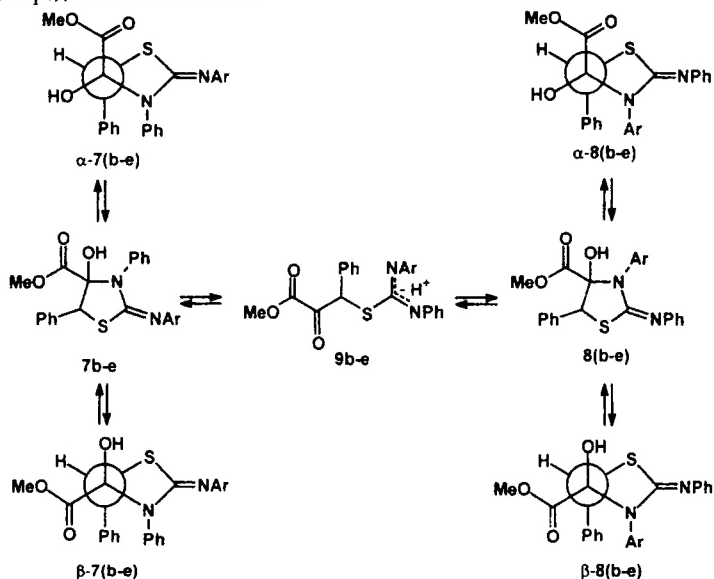
## 1.2. Синтез 1-арилиминозамещенных тиазоло[3,4-а]хиноксалинов

С целью синтеза тиазоло[3,4-а]хиноксалинов с различными заместителями в положении 1 взаимодействием несимметричных  $N,N'$ -дизамещенных тиомочевин **5b-e** с фенилхлорпируватом **4a** были получены 4-гидрокситиазолидины с различными заместителями при атомах азота, которые в этой работе мы будем называть "несимметричными". 4-Гидрокситиазолидин **1a**, полученный из симметричной  $N,N'$ -дифенилтиомочевины и имеющий одинаковые заместители при атомах азота, назовем "симметричным".



Следует отметить, что в отличие от "симметричного" 4-гидрокситиазолидина **1a**, существующего, как уже было показано выше, в двух

диастеромерных формах, которые в растворах переходят друг в друга через открытоцепную структуру **6a**, в "несимметричных" 4-гидрокситиазолидинах реализуются еще и региоизомеры **7b-e** и **8b-e**, каждый из которых также существует в различных диастеромерных формах, равновесие между которыми, скорее всего, осуществляется через соответствующую линейную структуру **9b-e**. Некоторые из возникающих при этом равновесий представлены на схеме.



Величины химических сдвигов метиновых и метоксильных протонов изомеров 4-гидрокситиазолидинов **7b-e** в растворе  $\text{DMSO-d}_6$ , а также соотношение последних приведены в таблице 2.

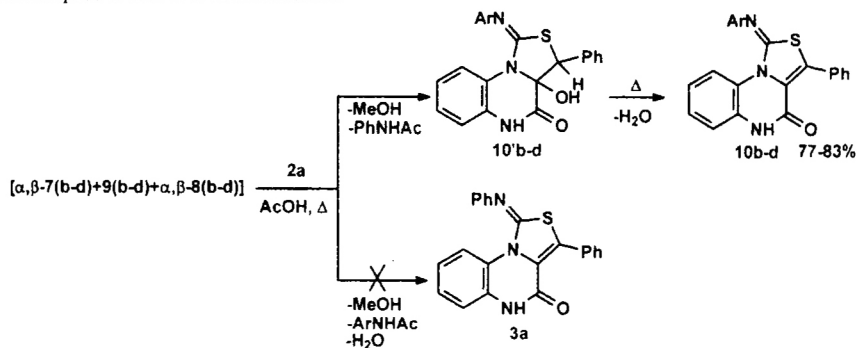
**Таблица 2.** Изменение соотношения изомеров<sup>а</sup> 4-гидрокситиазолидинов **7b-e** в растворе ДМСО- $d_6$  при комнатной температуре в зависимости от времени

Объект	Изомер	$\delta_{\text{H}}, \text{м.д.}^b$		$I_{\text{H}}$ (%)		
		OMe	SC $\text{H(R)}$	5 мин	2 ч	24 ч
$\alpha,\beta\text{-7b} + 9\text{b} + \alpha,\beta\text{-8b}$	1	3.17	5.02	0	2	5
	2	3.18	5.05	0	0	4
	3	3.19	5.00	0	3	22
	4	3.58	5.38	100	84	54
	5	3.60	5.20	0	4	8
	6	3.61	5.46	0	7	7
$\alpha,\beta\text{-7c} + 9\text{c} + \alpha,\beta\text{-8c}$	1	3.56	5.30	100	95	73
	2	3.14	4.99	0	5	27
$\alpha,\beta\text{-7d} + 9\text{d} + \alpha,\beta\text{-8d}$	1	3.15	4.97	0	7	5
	2	3.17	4.97	0	6	22
	3	3.58	5.31	100	74	64
	4	3.59	5.18	0	13	9
$\alpha,\beta\text{-7e} + 9\text{e} + \alpha,\beta\text{-8e}$	1	3.31	5.22	0	18	26
	2	3.41	5.23	0	0	3
	3	3.49	5.30	0	3	7
	4	3.72	5.45	0	7	13
	5	3.73	5.46	100	59	26
	6	3.87	5.24	0	13	25

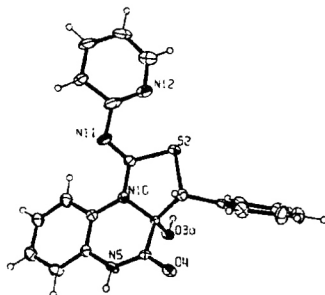
<sup>а</sup>Вычислено усреднением относительных интегральных интенсивностей метоксильных и метиновых протонов. <sup>б</sup>Химические сдвиги не изменяются в течение всего времени измерений.

Во всех случаях присутствие в соединениях **7b-e** или **8b-e** гидроксигруппы подтверждено наличием в ИК спектре полос поглощения при 3452 (**7(8)b**), 3440 (**7(8)c**), 3448 (**7(8)d**) и 3500 (**7(8)e**)  $\text{см}^{-1}$ , характерных для связанной ОН-группы. Таким образом, как и в случае реакции между фенилхлорпируватом **4a** и N,N'-дифенилтиомочевинной **5a**, в реакции фенилхлорпирувата **4a** с N-фенил-N'-пиридил(пиколил, тиазолил)тиомочевинами **5b-e** в качестве конечных также выделяются продукты, имеющие в кристаллической фазе циклическое строение – 4-гидрокситиазолидины.

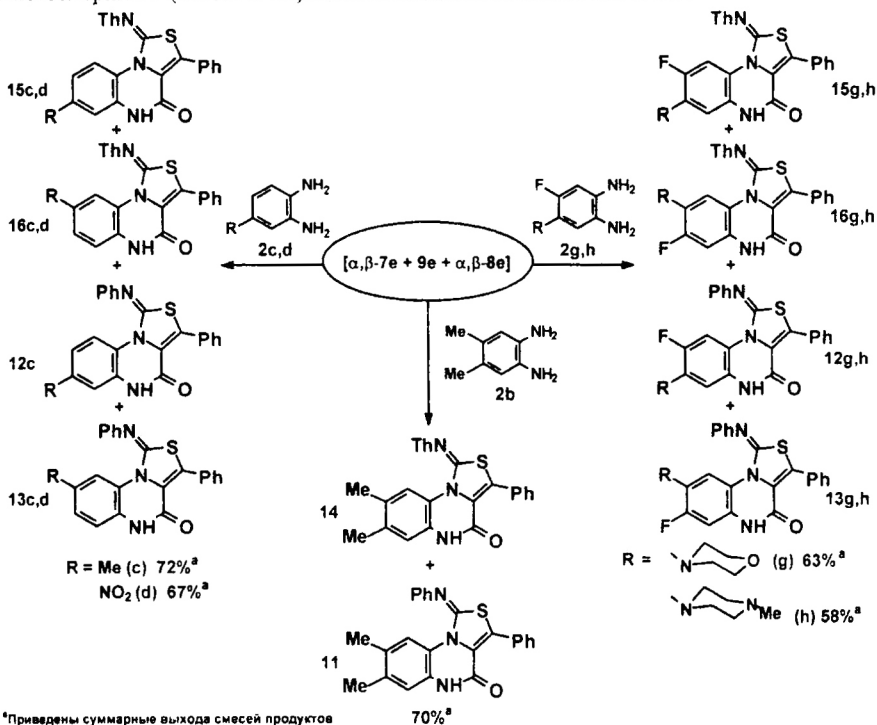
Реакции 4-гидрокси-2-[пирид(пикол)-2-ил]иминотиазолидинов с незамещенным 1,2-диаминобензолом **2a** идут с образованием только 1-пиридил(пиколил)иминозамещенных тиазоло[3,4-*a*]хиноксалинов **10b-d**, т.е. в ходе конденсации отщепляется анилин, а не 2-аминопиридин или 2-аминопиколлин.



В случае реакции 4-гидрокси-2-(пирид-2-ил)илиминотиазолидина **7b** с 1,2-диаминобензолом **2a** нам удалось выделить 3a-гидроксипроизводное **10'b**, структура которого была подтверждена методом рентгеноструктурного анализа (РСА) (рис. 1). Ковалентный гидрат **10'b** при кипячении в уксусной кислоте дегидратируется в тиазоло[3,4-*a*]хиноксалин **10b**, являясь, таким образом, промежуточным соединением в синтезе тиазолохиноксалинов.



Реакции "несимметричных" 4-гидрокситиазолидинов [ $\alpha,\beta$ -7e + 9e +  $\alpha,\beta$ -8e] с симметрично замещенным 1,2-диаминобензолом **2b** дают смесь двух продуктов – 7,8-дизамещенных тиазолохиноксалинов **11** и **14**, различающихся заместителями в иминном фрагменте, с несимметрично замещенными 1,2-диаминобензолами **2c,f,g** – смесь четырех продуктов: двух пар региоизомерных тиазолохиноксалинов с различными заместителями в положениях 7 и 8 (**12,13** и **15,16**), различающихся заместителями в положении 1, а с несимметрично замещенным 1,2-диаминобензолом **2d** – смесь трех (из четырех возможных) продуктов, а именно 1-фенилимино-тиазолохиноксалина **13d** и двух региоизомерных 1-(тиазол-2-ил)иминотиазолохиноксалинов **15d** и **16d**.



<sup>a</sup>Приведены суммарные выходы смесей продуктов

Во всех случаях преобладающие продукты были выделены в индивидуальном виде и охарактеризованы спектральными (ЯМР  $^1\text{H}$ , 2D-ЯМР, ИК) методами и данными элементного анализа.

Структура тиазоло[3,4-*a*]хиноксалинов **11,12g,13h** и **16d** подтверждена методом PCA (рис. 2).

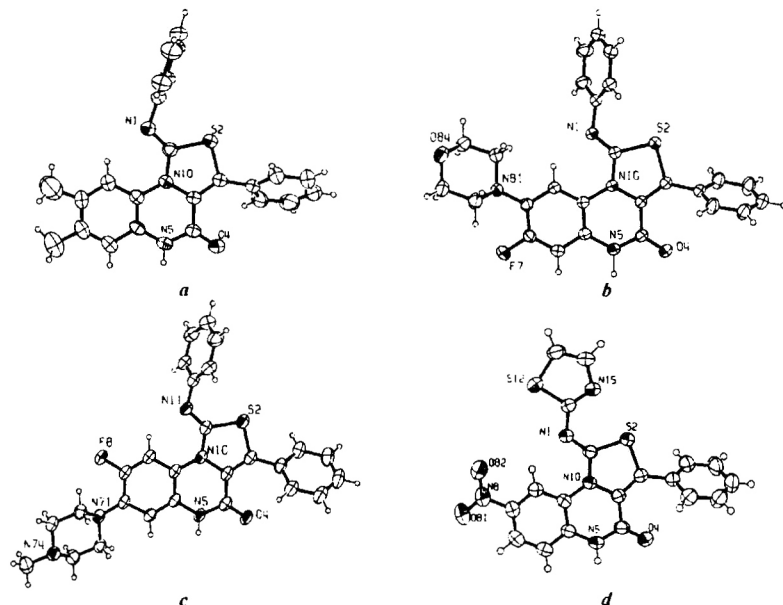


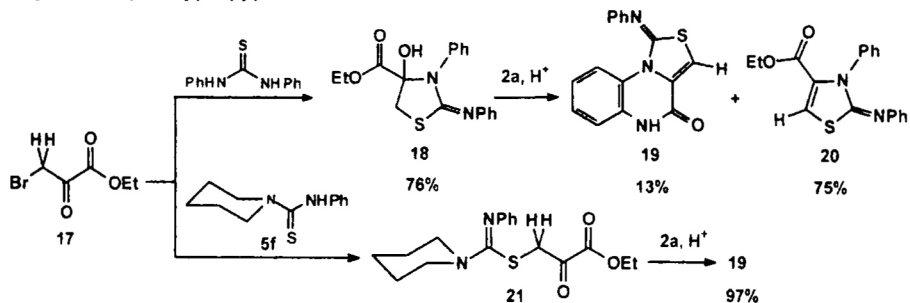
Рис. 2. Геометрия молекул соединений 11(a), 12g (b), 13h (c), 16d (d) в кристалле.

#### 1.4. Синтез тиазоло[3,4-а]хиноксалинов без заместителя в положении 3

С целью синтеза тиазолохиноксалинов, незамещенных в положение 3, нами с использованием бромэтилпирувата 17 был получен 4-гидрокситиазолидин 18, не имеющий заместителей в положении 5. Как и рассмотренные выше 5-замещенные 4-гидрокситиазолидины 1, 4-гидрокситиазолидин 18 в кристаллической фазе существует в циклической форме. На это указывает наличие в спектре ЯМР  $^1\text{H}$  этого соединения наряду с другими сигналами АВ-квартета геминальных протонов в положении C(5) ( $\delta$  3.36, 3.76 м.д., оба д,  $J = 11.7$  Гц), химические сдвиги которых практически совпадают с химическими сдвигами, приведенными для аналогичных соединений, а также наличие в ИК спектре характеристических полос, присущих 4-гидрокситиазолидинам, в частности, узкой полосы поглощения при  $3486\text{ см}^{-1}$  связанной ОН-группы. Конденсация 4-гидрокситиазолидина 18 с незамещенным 1,2-диаминобензолом 2а дает ожидаемый тиазолохиноксалин 19 без заместителя в положении 3. Однако в этом случае, в отличие от реакций с 5-замещенными 4-гидрокситиазолидинами 1, выход трициклического продукта 19 не превышает 13% из-за дегидратации 4-гидрокситиазолидина 18 в условиях реакции с образованием тиазолина 20. Для того, чтобы получить тиазоло[3,4-а]хиноксалин 19 с высоким выходом, нами был синтезирован открытоцепной аналог 4-гидрокситиазолидина 18 – изотиоурейд 21, имеющий в своем составе вместо фениламинной пиперидильную группу, отсутствие NH связи в которой не позволяет ему обрести циклическую структуру, склонную к дегидратации. Взаимодействие открытоцепного изотиоурейда 21 с 1,2-диаминобензолом 2а идет с образованием исключительно тиазолохиноксалина 19 с



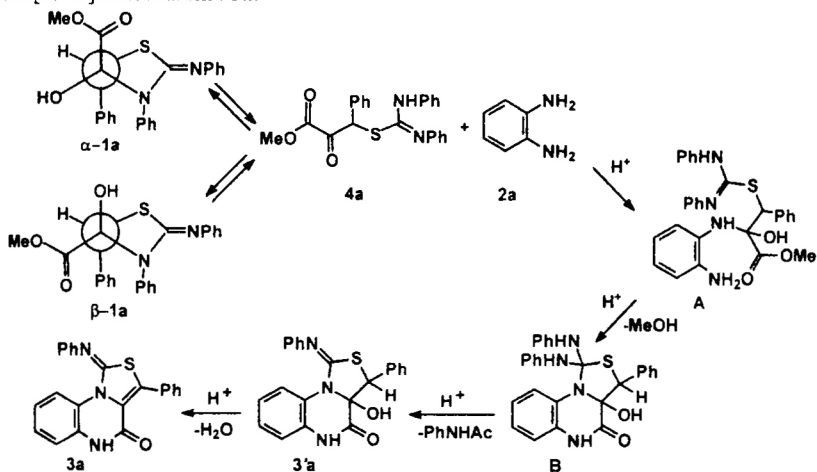
высоким выходом, что указывает на протекание рассматриваемой реакции через открытоцепную структуру.



### 1.5 Предполагаемые пути протекания реакции

Нами предложена схема образования тиазоло[3,4-*a*]хиноксалиновой системы, которая, по-видимому, включает в себя следующие стадии каскадного аннелирования тиазолопиразиновой системы к бензольной:

- реакция Шиффа с участием открытоцепного кетона **4a** и/или его защищенных циклических форм  $\alpha$ -**1a** или  $\beta$ -**1a** с образованием соединения **A**;
- внутримолекулярное амидирование в интермедиате **A** с образованием тиазоло[3,4-*a*]хиноксалиновой системы **B**;
- кисотно-катализируемое элиминирование анилина (в виде ацетанилида) с образованием ковалентного гидрата **3'a**;
- дегидратация ковалентного гидрата **3'a** с образованием конечного продукта – тиазоло[3,4-*a*]хиноксалина **3a**.



В пользу предлагаемой схемы протекания реакции свидетельствуют следующие факты:

1. Существование 4-гидрокситиазолидинов в растворе в виде смеси диастереомеров, равновесие между которыми осуществляется через открытоцепную изотиоурейдную структуру.
2. Выделение промежуточного ковалентного гидрата **10'b** и его стопроцентное превращение в конечный продукт – тиазоло[3,4-*a*]-хиноксалин **10b**.
3. Практически количественное превращение открытоцепного аналога 4-гидрокситиазолидина **18** – изотиоуреила **21** в реакции с 1,2-диаминобензолом **2a** в тиазоло[3,4-*a*]хиноксалин **19**.

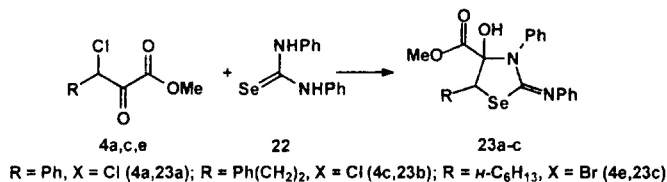
Таким образом, показано, что реакция, базирующаяся на взаимодействии 4-гидрокси-4-алкоксикарбонилтиазолидинов с 1,2-диаминобензолами, может быть использована как метод синтеза тиазоло[3,4-*a*]хиноксалин-4(5*H*)-онов.

А теперь возникает важный вопрос: ограничиваются ли возможности этой новой реакции ее использованием только в синтезе различно замещенных тиазоло[3,4-*a*]хиноксалинов, или она носит общий характер и возможно ее применение в синтезе других, в том числе и новых гетероциклических систем.

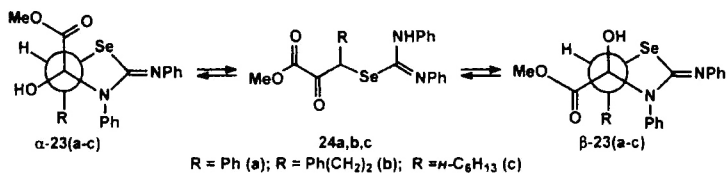
## 2. Синтез селеназоло[3,4-*a*]хиноксалинов

По-видимому, использование в выше рассмотренных реакциях вместо *N,N'*-дифенилтиомочевины ее селенового, кислородного или азотного аналога позволит синтезировать 4-гидроксиселеназолидины, 4-гидроксиоксазолидины или 4-гидроксиимидазолидины соответственно и их взаимодействием с 1,2-диаминобензолом **2a** получить селеназоло[3,4-*a*]-, оксазоло[3,4-*a*]- и имидазо[1,5-*a*]хиноксалины.

Нами взаимодействием галогенпируватов **4a,c,e** с *N,N'*-дифенилселеномочевиной **22** были получены 4-гидрокси-4-метоксикарбонил-5-арил(алкил)-2-фенилиминоселеназолидины **23a-c** и изучена возможность применения этих соединений в синтезе селеназоло[3,4-*a*]хиноксалинов.



4-Гидрокси-4-метоксикарбонилселеназолидины **23**, подобно их тиоаналогам, являются устойчивыми к дегидратации соединениями и существуют в растворе ДМСО- $d_6$  в виде пары диастереомеров  $\alpha$ -**23(a-c)** и  $\beta$ -**23(a-c)**, между которыми медленно устанавливается равновесие через открытоцепную структуру **24a,b,c**.



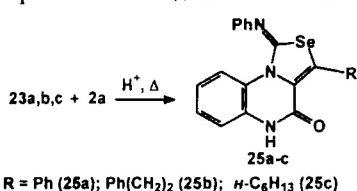
Величины химических сдвигов метиновых и метоксильных протонов диастереомеров 4-гидроксиселеназолидинов **23a-c** в растворе  $\text{DMCO-d}_6$ , а также соотношение последних приведены в таблице 3.

Таблица 3. Изменение соотношения изомеров<sup>2</sup> 4-гидрокси-4-селеназолидинов **23a-c** в растворе  $\text{DMCO-d}_6$  при комнатной температуре в зависимости от времени

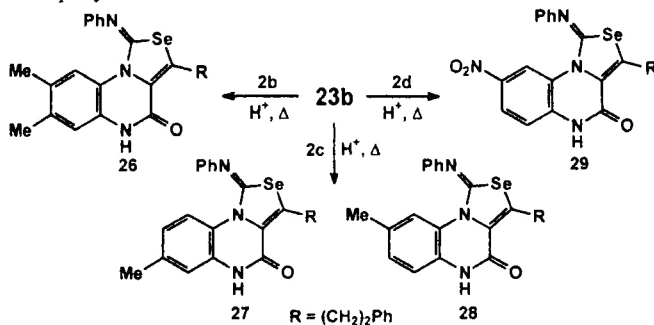
Объект	Изомер	$\delta_{\text{H}}$ , м.д. <sup>6</sup>		$I_{\text{отн}}$ (%)		
		OMe	SeCH(R)	5 мин	2 ч	24 ч
$\alpha\text{-}23a + 24a + \beta\text{-}23a$	1	3.13	5.13	0	8	18
	2	3.57	5.58	100	92	82
$\alpha\text{-}23b + 24b + \beta\text{-}23b$	1	3.59	4.38	100	86	-
	2	3.84	4.22	0	14	-
$\alpha\text{-}23c + 24c + \beta\text{-}23c$	1	3.66	4.45	100	63	-
	2	3.89	4.20	0	37	-

<sup>4</sup>Вычислено усреднением относительных интегральных интенсивностей метоксильных и метиновых протонов. <sup>6</sup>Химические сдвиги не изменяются в течение всего времени измерений.

Конденсация 4-гидроксиселеназолидинов **23a,b,c** с незамещенным 1,2-диаминобензолом **2a** в стандартных условиях (в кипящей уксусной кислоте) идет с образованием ожидаемых селеназоло[3,4-*a*]хиноксалинов **25a-c**.



а с "несимметричным" 1,2-диаминобензолом **2d** – один из двух возможных региоизомерных продуктов – 8-замещенный селеназолохиноксалин **29**.



ИК- и ЯМР  $^1\text{H}$  спектральные характеристики селеназохиноксалинов и их тиоаналогов практически идентичны (за исключением небольшой разницы в химических сдвигах сигналов протона Н(9) и протона карбоамидной группы, которые в случае селеновых производных резонируют на  $\sim 0.06\text{--}0.10$  м.д. в более сильных полях). Структура соединения **29** подтверждена методом РСА (рис. 3).

Таким образом, нами показана возможность использования реакции 4-гидрокси-4-алкокси карбонилселеназолидинов с 1,2-диаминобензолами в синтезе селеназо[3,4-*a*]хиноксалинов.

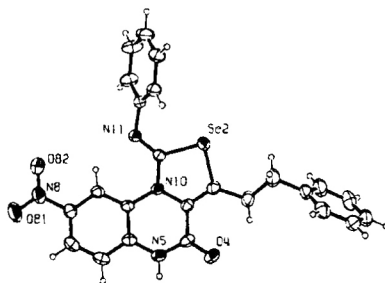
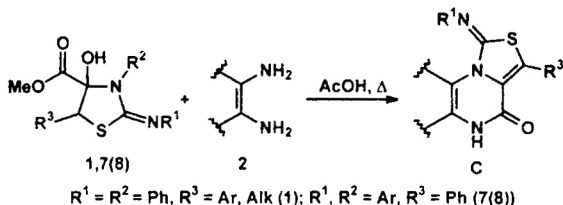


Рис. 3. Геометрия молекулы соединения **29** в кристалле.

### 3. Синтез азааналогов тиазо[3,4-*a*]хиноксалинов

Из представленных результатов следует, что реакция 4-гидрокситиазолидинов **1,7**(или **8**) с любым карбо-, гетероциклическим или конденсированным соединением **2**, имеющем вицинальные аминогруппы, является, по-видимому, общим методом синтеза разнообразных гетероциклических систем типа **C**, содержащих тиазопиразиновый фрагмент.



С целью подтверждения этой гипотезы нами были изучены реакции 4-гидрокситиазолидина **1a** с 2,3- (**2i**) и 3,4- (**2j**) диаминопиридинами и показано, что они идут с образованием только одного из двух возможных (в каждом случае) региоизомерных (по положению атома азота в пиридиновом фрагменте трициклической системы) продуктов: 6- (**30**) и 8- (**31**) азааналогов тиазо[3,4-*a*]хиноксалинов, структура которых подтверждена не только ИК- и ЯМР  $^1\text{H}$  спектральными данными, но и встречным синтезом. Структура соединения **30** подтверждена методом РСА (рис. 4). Заключение о региоселективности протекания реакций 4-гидрокситиазолидина **1a** с диаминопиридинами **2i,j** основывалось на идентичности спектров ЯМР  $^1\text{H}$  сырых продуктов и продуктов, полученных после перекристаллизации из ДМСО.

Следует отметить, что выход целевых трициклических продуктов **30** и **31** в реакциях 4-гидрокситиазолидина **1a** с *o*-диаминопиридинами **2i,j** ниже, чем в случае реакции этого же 4-гидрокситиазолидина **1a** с 1,2-диаминобензолами **2a-h**, и составляет  $\sim 25\%$ .

Это связано с тем, что наряду с основной реакцией – образованием трицикла, имеет место и побочное направление, в результате которого *o*-диаминопиридины, образуя в кипящей уксусной кислоте нестабильные четвертичные соли, становятся менее реакционноспособными по сравнению со свободными основаниями по отношению к электрофильному агенту – 4-гидрокситиазолидину. Вследствие этого часть 4-гидроксипроизводного тиазолидина **1a**, которая не успевает вступить в реакцию со свободными основаниями *o*-диаминопиридинов **2i,j**, под действием AcOH дегидратируется с образованием тиазолина **32**.

Таким образом, суммарные реакции 4-гидрокситиазолидина **1a** с *o*-диаминопиридинами **2i,j** можно описать следующей схемой.

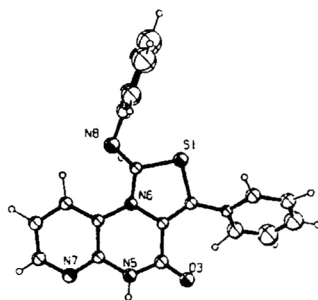
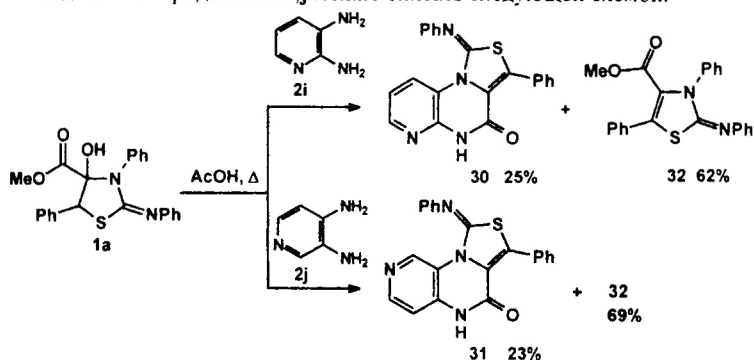


Рис. 4. Геометрия молекулы соединения **30** в кристалле.

Отметим, что полученные 6- и 8-азааналоги тиазоло[3,4-*a*]хиноксапинов **30,31** являются представителями новых гетероциклических систем.

## ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И ВЫВОДЫ

1. Реакции метиловых эфиров фенилхлор- и бромпириновградных кислот с *N,N'*-дифенилтиомочевинной, *N*-фенил-*N'*-(пирид-2-ил)тиомочевинной, ее пикколильными гомологами и *N*-фенил-*N'*-(тиазол-2-ил)тиомочевинной протекают с образованием стабильных промежуточных продуктов реакции Ганча – 4-гидрокси-4-метоксикарбонил-2-арилиминотиазолидинов, которые в растворе ДМСО- $d_6$  представляют собой равновесные смеси двух или более диастереомерных пар.
2. Реакции 4-гидрокси-4-метоксикарбонил-3,5-дифенил-2-фенилиминотиазолидина с “симметричными” 4,5-дизамещенными 1,2-диаминобензолами приводят к единственному продукту – 7,8-дизамещенным тиазоло[3,4-*a*]хиноксапином-4(5*H*)-онам, а с разнообразными 1,2-диаминобензолами, несущими в положениях 4 и 5 разноименные заместители – к двум региоизомерным тиазоло[3,4-*a*]хиноксапинам.
3. Реакции 4-гидрокси-4-метоксикарбонил-3,5-дифенил-2-(пирид(пикол)-2-ил)имино тиазолидинов с 1,2-диаминобензолами дают один из двух возможных тиазоло[3,4-*a*]хиноксапинов – с пиридил(пикотил)иминным заместителем в положении 1. Выделен промежуточный продукт этой реакции – 1-пирид-2-илимино-3-фенил-3а-

гидрокситиазоло[3,4-*a*]хиноксалин-4-(3*H*,5*H*)-он – ковалентный гидрат конечного продукта – 1-(пирид-2-ил)имино-3-фенилтиазоло[3,4-*a*]хиноксалин-4-(5*H*)-она.

4. Реакция 4-гидрокси-4-метоксикарбонил-3,5-дифенил-2-(тиазол-2-ил)имино-тиазолидина с 4,5-диметил-1,2-диаминобензолом приводит к образованию смеси двух изомерных 7,8-диметилзамещенных тиазоло[3,4-*a*]хиноксалинов, различающихся заместителями в иминном фрагменте, а с 1,2-диаминобензолами, имеющими различные заместители в положениях 4 и 5 – к образованию смеси двух пар изомерных тиазоло[3,4-*a*]хиноксалинов, различающихся заместителями как в иминном фрагменте, так и в бензольном кольце хиноксалиновой системы.
5. Взаимодействие метиловых эфиров фенилхлор-, фенилэтилхлор- и *n*-гексилбромпиридиноградных кислот с N,N'-дифенилселеномочевинной протекает с образованием соответствующих 4-гидрокси-4-метоксикарбонил-3-фенил-5-арил(алкил)-2-фенилиминоселеназолидинов, которые аналогично их тиоаналогам являются устойчивыми к дегидратации и существуют в растворе ДМСО-*d*<sub>6</sub> в виде равновесной смеси двух диастереомеров.
6. Конденсация 4-гидрокси-4-метоксикарбонил-3-фенил-5-арил(алкил)-2-фенилиминоселеназолидинов с 1,2-диаминобензолами протекает с образованием первых представителей новой гетероциклической системы: селеназоло[3,4-*a*]хиноксалинов. В зависимости от расположения заместителей в 1,2-диаминобензолах реакции 4-гидроксиселеназолидинов дают либо один, либо два изомерных селеназоло[3,4-*a*]хиноксалина, отличающихся положением заместителей в бензольном кольце трициклической системы.
7. Конденсацией 4-гидрокси-4-метоксикарбонил-3,5-дифенил-2-фенилимино-тиазолидина и 4-гидрокси-4-метоксикарбонил-3,5-дифенил-2-(тиазол-2-ил)имино-тиазолидина с 2,3- и 3,4-диаминопиридинами получены первые представители новых гетероциклических систем – 6- и 8-азааналоги тиазоло[3,4-*a*]хиноксалин-4(5*H*)-она (изомерные 1-тиазол-2-ил(фенил)имино-3-фенил-тиазоло[3,4-*a*]пиридо[2,3-*e*]пиазин-3(4*H*)-оны и 1-фенилимино-3-фенил-тиазоло[3,4-*a*]пиридо[3,4-*e*]пиазин-3(4*H*)-он соответственно).

**Основное содержание диссертационной работы изложено в следующих публикациях:**

**Статьи:**

1. Мамедов В.А. Поликонденсированные азотсодержащие гетероциклы. Сообщение 17. 4-Гидрокси-3(5)пирид-2- и 5(3)фенил-2-енилиминотиазолидины, их пиколильные гомологи и тиазоло[3,4-*a*]хиноксалины на их основе [текст] / В.А. Мамедов, Н.А. Жукова, Т.Н. Бесчастнова, Я.А. Левин, А.Т. Губайдуллин, И.А. Литвинов // Изв. АН. Сер. хим. – 2007. – Т. 56, № 11. – С. 2230-2237.
2. Баландина А.А. Использование неэмпирических расчетов химических сдвигов для установления изомерной структуры конденсированных гетероциклических соединений / А.А. Баландина, В.А. Мамедов, Н.А. Жукова, Ш.К. Латыпов // Новости ЯМР в письмах. – Юб. вып. – 2007. – С. 1853-1862.
3. Мамедов В.А. Поликонденсированные азотсодержащие гетероциклы. Сообщение 20. Тиазоло[3,4-*a*]хиноксалины из 4-гидрокси-2-фенилиминотиазолидинов и *S*-замещенных 1,2-фенилендиаминов [Текст] / В.А. Мамедов, Н.А. Жукова, Т.Н. Бесчастнова, А.Т. Губайдуллин, Я.А. Левин, И.А. Литвинов // Изв. АН. Сер. хим. – 2008. – Т. 57, № 1. – С. 190-200.

4. Мамедов В.А. Поликонденсированные азотсодержащие гетероциклы. Сообщение 21. Конденсация 4-гидрокси-3,5-дифенил-2-фенилиминотиазолидина с 4-(морфолин-1'-ил)- и 4-(4'-метилпиперазин-1'-ил)-5-фтор-1,2-фенилендиаминами [Текст] / В.А. Мамедов, Н.А. Жукова, Т.Н. Бесчастнова, А.А. Баландина, А.Т. Губайдуллин, С.К. Котовская, Ш.К. Латыпов, Я.А. Левин, В.Н. Чарушин // Изв. АН. Сер. хим. – 2008. – Т. 57, № 1. – С. 201-209.

**Тезисы докладов:**

1. Мамедов В.А. 4-Гидрокси-3,5-дифенил-2-енилиминотиазолидины в качестве новых ключевых соединений в синтезе тиазоло[3,4-*a*]хиноксалинов и родственных гетероциклов [Текст] / В.А. Мамедов, С.К. Котовская, Н.А. Жукова, Т.Н. Бесчастнова, Е.А. Бердников, Ш.К. Латыпов, А.А. Баландина, А.Т. Губайдуллин, Я.А. Левин, В.Н. Чарушин // Тез. докл. International Symposium on Advanced Science in Organic Chemistry. – Sudac, Cym, 2006. – P. 105.
2. Жукова Н.А. Взаимодействие 2-фенилимино-3,5-дифенил-4-гидрокси-4-метоксикарбонилтиазолидинами как новый метод синтеза тиазоло[3,4-*a*]хиноксалинов [Текст] / Н.А. Жукова, В.А. Мамедов, Т.Н. Бесчастнова, Я.А. Левин // Тез. докл. IX Научной школы-конференции по органической химии. – Москва, 2006. – С. 156.
3. Мамедов В.А. Новые эффективные методы синтеза тиазоло[3,4-*a*]хиноксалинов и родственных гетероциклических систем [Текст] / В.А. Мамедов, Н.А. Жукова, С.К. Котовская, Я.А. Левин, В.Н. Чарушин // Тез. докл. XVIII Менделеевского съезда по общей и прикладной химии. – Москва, 2007. – С. 154.
4. Mamedov V.A. New methodology of the synthesis of thiazolo[3,4-*a*]quinoxalines and related heterocyclic systems [Text] / V.A. Mamedov, N.A. Zhukova // Тез. докл. 23<sup>rd</sup> European Colloquium on Heterocyclic Chemistry. Antwerpen, Belgium, 2008. – P. 71.



10 =

*Отпечатано в ООО «Печатный двор».*

*г. Казань, ул. Журналистов, 1/16, оф.207*

*Тел: 272-74-59, 541-76-41, 541-76-51.*

*Лицензия ПД №7-0215 от 01.11.2001 г.*

*Выдана Поволжским межрегиональным  
территориальным управлением МПТР РФ.*

*Подписано в печать 20.02.2009г. Усл. п.л 1,2*

*Заказ № К-6649. Тираж 130 экз. Формат 60х84 1/16.*

*Бумага офсетная. Печать - ризография.*